



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Faculdade de Medicina de Lisboa

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

A ligação entre o estilo de vida e o cancro: o papel do
eixo IGF-1

Artigo de Revisão

Autor: João André Freitas Silva nº14527

Orientador: Dr. Eduardo Barreiros

Ano letivo: 2015/2016

Índice

Resumo	3
<i>Abstract</i>	4
Lista de Abreviaturas	5
Introdução	6
Metodologia	7
O eixo IGF-1	8
Estilos de vida e IGF-1	10
IGF-1 e o cancro	13
Acromegália.....	14
Deficiência congénita de IGF-1	15
Cancro da mama	15
Cancro da próstata.....	17
Cancro do colon e reto	18
O eixo IGF-1 como alvo terapêutico	20
Conclusão.....	21
Agradecimentos	24
Referências bibliográficas.....	25

Resumo

O estilo de vida no mundo ocidental tem vindo a ser alvo de escrutínio dada a sua importância no desenvolvimento de doenças relacionadas com a sobrenutrição. Múltiplos estudos apontam para uma associação entre a alimentação e o eixo da IGF1, que por sua vez parece aumentar do risco para o aparecimento de cancro.

O objetivo desta revisão é contribuir para a discussão do papel da IGF-1, sensibilizar para o tema e alertar para a prevenção nos estilos de vida.

Fez-se uma revisão da literatura até à data da publicação desta revisão, abordando a relação dos hábitos alimentares e exercício com a ação da IGF-1 e a sua influência no desenvolvimento do cancro. Faz-se referência ao panorama terapêutico do cancro com o eixo IGF-1 como alvo.

Conclui-se que existe uma correlação entre os estilos de vida e o aumento do aparecimento de cancro, e que uma das vias implicadas neste processo é a da IGF-1. Como tal, deve-se apostar na alteração dos hábitos alimentares para a prevenção. É recomendado também uma uniformização dos métodos de análise dos níveis circulantes de IGF-1 e apela-se ao estudo mais aprofundado do potencial da IGF-1 como biomarcador em termos de resposta à terapêutica dirigida.

Palavras-chave: IGF-1; IGF-1R; estilos de vida; sobrenutrição; cancro;

Abstract

The western lifestyle has been under scrutiny since its importance in the development of diseases associated with over-nutrition. Many studies associate the eating habits with circulating levels of IGF-1, which seems to be responsible for increasing the risk of cancer.

The aim of this review is to contribute to the discussion of role of IGF-1 and raise awareness among clinicians to increase prevention regarding the lifestyle habits.

A review of literature at the date of publication has been made regarding the relationship between eating and exercising habits and IGF-1 action, and its function in the development of cancer. A reference to the panorama of the IGF-1 axis directed therapy is also made.

In conclusion, there is a positive correlation between lifestyle habits and cancer, and the IGF-1 axis is one of the important pathways in this process. IGF-1 is a risk factor for development of cancer, and changes in diet should be made to prevent disease. The methods of analysis of the IGF-1 axis should be standardized and further studies are required regarding the IGF-1 as biomarker to evaluate targeted therapy response.

Keywords: IGF-1; IGF1R; lifestyle; over-nutrition; cancer

Lista de Abreviaturas

ER – Recetor de estrogénio

GH- Hormona do crescimento

GHR – Recetor da hormona do crescimento

GHRH – Hormona libertadora da hormona do crescimento

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina

IGFBP – Proteína de transporte do fator de crescimento semelhante à insulina

IGFR – Recetor do fator de crescimento semelhante à insulina

IR- Recetor de insulina

mAb – Anticorpo monoclonal

TKI – Inibidor do domínio tirosina cinase

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

Introdução

A IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) ou Somatomedina C, semelhante à insulina, é uma hormona anabólica, descoberta em 1957, que possui atividade mediadora da hormona do crescimento (GH)^{1,2}. Os seus efeitos verificam-se na grande maioria das células do organismo, sendo o mais preponderante o efeito no crescimento, através do aumento de tamanho celular e mitogénese, traduzindo-se no crescimento durante a infância, na manutenção do músculo esquelético e ossos^{1,2}.

Os seus efeitos mitogénicos têm vindo a ganhar maior destaque na última década, uma vez que aparentam estar correlacionados com o aparecimento de cancro. Nos últimos anos tem-se verificado aumento da incidência de cancro, sobretudo nos países desenvolvidos, sendo os mais incidentes o do pulmão e colo-rectal para ambos os sexos, o da próstata no homem (além do pulmão), e da mama na mulher, sendo também os que apresentam maior mortalidade³. Este aumento está associado a uma maior disponibilidade alimentar no mundo ocidental, que para além de resultar num aumento de obesidade e de doenças cardiovasculares, também pode estar associada ao aparecimento precoce de cancro⁴. Os mecanismos pelos quais este maior consumo alimentar se relaciona com o aparecimento de cancro são múltiplos e complexos, pelo que muita investigação está a ser feita neste sentido. A descoberta do potencial efeito carcinogénico da IGF-1 e da sua relação com os hábitos alimentares, traz um novo paradigma na compreensão do aparecimento do cancro, e permite criar novas medidas de identificação de risco e de terapêutica dirigida mais eficaz.

Metodologia

De acordo com os objetivos deste trabalho, foi realizada uma pesquisa na base de dados PUBMED, usando como palavras-chave: ‘IGF-1’, ‘cancer’, ‘diet’, ‘calorie restriction’, ‘acromegaly’, ‘Laron syndrome’ a fim de adquirir bibliografia atualizada e fidedigna sobre o tema definido.

De forma a selecionar as referências bibliográficas, foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- Filtro cronológico: de 01/01/2006 a 05/2016;
- Língua inglesa.

Após a leitura e avaliação dos resultados obtidos, foram selecionados 134 artigos, tendo por base a sua relevância para os objetivos definidos.

Adicionalmente, foram incluídos como referências bibliográficas o capítulo do livro ‘Tratado de Fisiologia Médica’ acerca das hormonas hipofisárias, bem como os dados do projeto GLOBOCAN 2012 da Agência Internacional para a Investigação no Cancro, para a incidência e mortalidade dos diferentes tipos de cancro, e também os dados das disponibilidades alimentares da Organização das Nações Unidas e do Instituto Nacional de Estatística.

Dada a importância do conteúdo no contexto do trabalho, foi incluído um artigo que ultrapassa o filtro cronológico.

O eixo IGF-1

A família de IGFs é composta por duas hormonas, a IGF-1 e IGF-2, sendo que a primeira é preponderante no crescimento pós-natal, e a segunda no crescimento fetal⁵.

A IGF-1 é maioritariamente secretada pelo fígado em resposta à ativação do recetor de GH, sendo que a restante síntese é efetuada nos tecidos periféricos como osso e cartilagem, daí a sua importância no crescimento pós-natal⁵.

Após o nascimento, os níveis de IGF-1 aumentam com a idade, são máximos na puberdade, e posteriormente diminuem progressivamente com o envelhecimento^{5,6}.

A IGF-1, ao ligar-se e ativar o seu recetor, IGF1R, inicia uma cascata de fosforilações, cujo resultado final consiste em aumentar a síntese de DNA e proteica e aumentar o tamanho celular⁵. É uma hormona importante ao permitir a progressão do ciclo celular da fase G1 para a fase S⁵.

O IGF1R, expresso em múltiplos tecidos, é uma glicoproteína transmembranar, composto por 2 subunidades alfa e 2 beta, em que a porção intracelular está acoplada ao domínio tirosina-cinase, importante na transdução de sinal².

As de vias de sinalização mais importantes ativadas neste eixo são a PI3K/Akt/mTOR e MAPK/ERK^{7,8}. A via PI3K/Akt media a sinalização para garantir a sobrevivência celular⁸, estimulando a síntese proteica², e aumentando os fatores promotores para a mitogénese como a ciclina D1 e CDK4, e inibindo de fatores supressores do ciclo como o PTEN⁹. A apoptose é também inibida pela ativação da via Akt, através da inibição de proteínas pró-apoptóticas como a BAD e FKHR e ativação de fatores anti-apoptóticos como NF- κ B e MDM2; processo importante para a manutenção das células cancerígenas^{2,9}. A via MAPK é importante para o crescimento e proliferação celular².

O IGF1R é capaz de formar híbridos com o recetor de insulina (IR), de maneira aleatória, pela junção de uma metade do recetor IGF1R e outra do IR tipo A¹⁰. Esta isoforma IR-A está presente no feto e nas células neoplásicas, e tem efeitos sobretudo mitogénicos¹⁰. Estes recetores híbridos, cuja ativação induz a proliferação celular, têm vários ligandos nomeadamente IGF-1, IGF-2 e insulina¹⁰.

A IGF-1 é transportada na corrente sanguínea pelas proteínas transportadoras, IGFBPs, transportando 99% do IGF-1 circulante⁵. Existem seis proteínas ligadoras diferentes, numeradas de 1 a 6⁵. A fração livre de IGF-1, que possui a atividade biológica, possui uma semi-vida muito curta, que é aumentada quando forma complexos com estas proteínas⁵.

A IGFBP3 é a mais abundante das proteínas desta família, possuindo elevada afinidade para a IGF-1, transportando 75-80% do IGf-1 circulante^{2,5}. Formam um complexo ternário em conjunto com a subunidade ácido lábil (ALS), que permite aumentar o tempo de semi-vida do IGF-1 para 16 horas⁵.

Estudos indicam que a IGFBP3 tem um papel na indução da apoptose, e compete com IGF-1 na ligação ao recetor IGF1R, sendo também capaz de regular a concentração local de IGF-1¹¹. A apoptose e inibição da proliferação celular parecem ser causadas pelo IGFBP3 também de uma maneira independente¹¹.

A IGFBP2 é a segunda proteína mais abundante, cujo complexo possui uma menor semi-vida, 90 minutos, e é capaz de atravessar a parede capilar e mediar o transporte de IGF-1 no espaço extra-vascular⁵.

Os níveis de IGFBP1 são variáveis ao longo do dia. Isto deve-se à sua correlação inversa com a insulina, em que a insulina inibe a sua síntese hepática, pelo que no estado de jejum, os níveis de IGFBP1 são máximos¹².

Como a afinidade das IGFBPs para a IGF-1 é superior à da ligação da IFG-1 com o recetor IGF1R, os aumentos de concentração das proteínas ligadoras diminuem a ação do IGF-1¹².

As restantes IGFBPs 4, 5 e 6 são encontradas em menores concentrações, pelo que o seu papel não está bem esclarecido⁵.

Estilos de vida e IGF-1

Múltiplos estudos indicam que a oncogénese pode ser regulada através da alimentação^{4,13,14}. A redução do consumo energético, em comparação com o consumo ilimitado de alimentos, reduz a incidência de múltiplas neoplasias, atrasa a sua progressão e aumenta a sobrevivência^{13,15-18}. O grau de restrição é passível de determinar positivamente o nível de prevenção tumoral, ou seja, quanto maior for a restrição, maior será a inibição do crescimento tumoral⁴. Para além disso a restrição calórica é capaz de induzir a apoptose de células cancerígenas¹⁶, que é revertida pela introdução exógena de IGF-1, o que indica que esta hormona é um mediador importante dos efeitos da ingestão calórica¹⁹. Estes efeitos anti-carcinogénicos devem-se provavelmente a uma diminuição da ativação do IGF1R¹⁹.

Os níveis séricos de IGF-1 são passíveis de modulação através da alimentação. De facto, a população japonesa, que apresenta níveis baixos de IGF-1, têm uma menor incidência de cancro, mas ao emigrar para países como os Estados Unidos da América, os níveis de IGF-1 aumentam significativamente²⁰.

O consumo energético e nutricional pode influenciar a ação do IGF-1 não só ao nível da sua quantidade, mas também através da sua biodisponibilidade. A biodisponibilidade depende da fração livre da IGF-1 e tem sido associada ao rácio entre o IGF-1 e as suas proteínas de transporte, sobretudo IGFBP-3, dada a sua importância percentual na ligação ao IGF-1²¹.

A restrição crónica de calorias consiste em manter voluntariamente um consumo energético abaixo das necessidades recomendadas para o peso, idade e género, e está associada à diminuição da ação do IGF-1, quer através da diminuição dos seus níveis séricos^{14,15,21}, quer através da diminuição da biodisponibilidade^{4,21,22}. Esta última, deve-se ao aumento de IGFBP-1 que é fortemente influenciado pelo perfil metabólico do indivíduo, como a resistência à insulina²². Contudo a associação entre os níveis de IGF-1 e o total de energia consumida não foi observada em todos os estudos²²⁻²⁶.

Um outro meio de restringir o consumo de calorias é através do jejum intermitente, que se caracteriza pela evicção da ingestão alimentar por períodos controlados, havendo diferentes métodos em relação à duração e regularidade. Em humanos, diminuir fortemente o consumo de calorias, num regime que mimetize o jejum, durante 5 dias consecutivos por mês¹³, ou alternar dias com alimentação normal e dias de jejum¹⁸ permite uma redução significativa do IGF-1. Por outro lado, o tempo que se jejua também parece ser importante, uma vez que jejuar

apenas durante 24 horas, 2 vezes por semana, não é suficiente para ter o efeito protetor sobre o crescimento tumoral ou sobre o eixo IGF-1²⁷.

O consumo proteico é também um fator importante na modulação do IGF-1, tendo um efeito positivo quanto aos níveis de IGF-1^{14,23,25,26,28-30}, para além do que a redução da ingestão proteica permite a restrição do crescimento tumoral de tecido da mama e próstata³¹. Esta associação é explicada pela presença de aminoácidos essenciais na proteína animal que são necessários para a produção hepática de IGF-1^{29,30}. Contudo nem sempre o parâmetro de proteína total consumida foi associada aos níveis de IGF-1^{6,32,33}. *Fontana et al* não encontrou uma associação entre a restrição calórica e diminuição de IGF-1, que é explicado pelo consumo proteico elevado no grupo estudado^{22,25}. Os efeitos de restrição alimentar são revertidos se o consumo proteico for elevado, sobretudo de superiores ao recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)^{22,25}. A OMS recomenda uma quantidade máxima diária de proteína de 0,83g/ kg de massa corporal³⁴, o que significa que um indivíduo com um peso médio de 70kg deve consumir num dia 58,1gr de proteína. A disponibilidade alimentar *per capita* é um dado que tem em conta a importação e produção dos produtos alimentares, e é considerado como uma aproximação razoável dos padrões de consumo alimentar. Os dados da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura acerca da disponibilidade média diária de proteína por pessoa em 2011, indicam que os países norte-americanos, EUA e Canadá, apresentam uma disponibilidade de 108 gr/dia, a União Europeia de 104 gr/dia, e em Portugal, a disponibilidade é de 111gr/dia³⁵. Segundo o Instituto Nacional de Estatística, a disponibilidade proteica por dia, por habitante em 2012 em Portugal é de 119 gr, que se encontra em decréscimo, sendo que em 2008, o mesmo dado era de 125 gr/dia/pessoa³⁶.

A insulina tem uma influência na ação de IGF-1, e apesar de certos estudos referirem o aumento da síntese hepática de IGF-1 por ação da insulina³⁷, outros não concluem o mesmo e não encontram uma associação significativa entre resistência à insulina e os níveis de IGF-1⁶. Todavia, é consensual que a relação da insulina no eixo IGF-1 ocorre também através das IGFBPs 1 e 2, em que se verifica uma relação inversa³⁸. Por outras palavras, o aumento de insulina provoca a diminuição da secreção hepática de IGFBP1 e 2, o que leva a uma maior biodisponibilidade da hormona IGF-1, e por conseguinte, uma maior ação biológica³⁸.

O exercício é um fator protetor da ação da IGF-1, uma vez que permite a diminuição consistente desta hormona^{33,39,40}. De facto, quanto maior o tempo de exercício, por semana, mais baixo será o nível médio de IFG-1³⁹. Este facto pode dever-se a efeitos diretos da atividade física, ainda por esclarecer, mas também é aceite que a diminuição de insulina associada ao exercício possa ser também um efeito importante³⁹. O efeito hipoinsulinémico, estende-se

também aos níveis de IGFBP1, na medida em que ao diminuir a biodisponibilidade do IGF-1, resulta numa redução adicional da sua ação⁴⁰.

Um aspeto interessante é a relação do IGF-1 com a obesidade. A obesidade normalmente correlaciona-se com um certo grau de resistência à insulina pelo que devia estar associada a um aumento de IGF-1 e da sua biodisponibilidade. Contudo, isso acontece apenas até um certo nível de Índice de massa corporal (IMC) ^{6,28}. Existe uma associação em U, onde quer o IMC muito baixo, quer muito alto, se associam a níveis diminuídos de IGF-1⁶. O IMC baixo, sobretudo devido à subnutrição, corresponde a uma diminuição do consumo proteico, e por conseguinte, de aminoácidos essenciais, razão que explica a diminuição de IGF-1⁶. No caso de IMC mais elevado, superior a 29,2 kg/m², sugere-se que os níveis mais baixos de IGF-1 se devam a uma redução de GH⁴¹. De facto, pensa-se que a resistência à insulina, e até mesmo o consumo de açúcar³⁰, provoca um aumento da fração livre de IGF-1, devido à diminuição de IGFBP-1, e que através do mecanismo de retroalimentação negativa, inibe a secreção de GH, reduzindo assim os níveis totais de IGF-1⁶. O aumento da obesidade central diminui o rácio IGF-1/IGFBP-3, quer através da diminuição de IGF-1, quer aumento de IGFBP-3, o que sugere uma menor biodisponibilidade da hormona IGF-1, contudo, não podemos deduzir uma menor ação desta hormona dado que os níveis de IGFBP-1 e 2 não são tidos em conta⁴¹.

IGF-1 e o cancro

A relação entre os níveis de IGF-1 e o aparecimento de vários tipos de cancro também está presente em vários estudos^{4,42}.

A IGF-1 aumenta capacidade proliferativa celular^{9,43,44}, e impede a apoptose^{2,9,45} através da indução de proteínas anti-apoptóticas⁸. Esta desregulação do equilíbrio entre a proliferação e morte celular, ao garantir a sobrevivência celular, não só promove a proliferação das células já alteradas, como também aumenta o risco de mutações genéticas adicionais potencialmente oncogénicas^{2,9}. A conjugação do aumento da mitogénese com a inibição da apoptose potencia a proliferação e metastização de células tumorais, como resultado da ativação do IGF1R⁷.

A E-caderina, uma proteína de adesão intercelular, que também possui função supressora tumoral⁷, ao haver diminuição da sua expressão ou função, promove a oncogénese e sobretudo invasão tumoral; processo que foi demonstrado ser induzido pelo IGF-1 através da via PI3K/Akt/mTOR⁷. Para além disso, a IGF-1 é capaz de promover a secreção de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), que é importante para a vascularização tumoral²¹.

Os níveis de IGF-1 aumentados correlacionam-se com o aumento de mortalidade por quaisquer causas^{46,47}, e também num aumento de mortalidade associada ao cancro, provavelmente associado a uma maior atividade da doença^{47,48}. Por outro lado, o mesmo estudo observou que os níveis mais baixos de IGF-1 se correlacionam também a uma mortalidade aumentada quer por qualquer causa⁴⁶, quer por cancro^{47,48}. Os autores admitem que esta evidência possa ser devida a doença oncológica por diagnosticar, e ajustaram as análises estatísticas para evitar esse fator confundidor⁴⁸, todavia, o estudo não têm em conta o estado de saúde dos doentes, já que o nível nutricional, baixa massa muscular e imobilidade podem influenciar negativamente os níveis de IGF-1⁴⁷.

Far-se-á uma discussão das condições associadas ao aumento e diminuição da ação da IGF-1 e risco de neoplasia; e da importância da IGF-1 nos cancros da mama, próstata e colo-retal por apresentarem elevada incidência a nível mundial.

Acromegália

A acromegália é uma doença rara, com aparecimento após a adolescência, causada pela hipersecreção de GH por um tumor das células somatotrópicas da adenohipófise¹. Como consequência, há uma elevação constante do IGF-1 que se traduz na expressão fenotípica de crescimento acentuado das extremidades, mãos e pés, aumento das partes moles do nariz, lábios e língua (macroglossia), diastema (afastamento das peças dentárias), prognatismo, hiperostose frontal¹.

A relação desta doença com o aparecimento de neoplasias tem vindo a ganhar destaque, uma vez que parece haver uma maior incidência para certos tipos de cancro mediado pela IGF-1. De facto, existe a correlação positiva entre doentes acromegálicos e aparecimento de adenocarcinomas colo-retais⁴⁹⁻⁵². O risco está aumentado não só para o cancro como também para pólipos adenomatosos e hiperplásicos⁵⁰⁻⁵³. Quanto maior for o tempo de atividade da doença, maior o risco de aparecimento desta patologia⁴⁹. Esta associação deve-se ao aumento do índice proliferativo celular do epitélio do cólon nos doentes acromegálicos, apesar de não ser observada a diminuição de apoptose⁵⁴. Adicionalmente, estes doentes apresentam também um risco aumentado de pólipos no intestino delgado, sendo que 28% dos doentes sem sintomas gastrointestinais apresentavam neoplasmas, em comparação com 14% do grupo controlo⁵⁵. Desta forma, vários autores recomendam a colonoscopia periódica nos doentes com acromegália^{52,56}. Contudo, em certos estudos foi observado também uma falta de correlação entre a IGF-1 e o aparecimento de pólipos nestes doentes^{51,53}, o que pode ser explicado pela pequena amostra, pelo tratamento da doença de base, ou até pelos efeitos parácrinos e autócrinos da IGF-1. Importa salientar que as proteínas de transporte do IGF-1 não foram analisadas nestes estudos.

A doença tiroideia nodular, quer benigna, quer maligna, também apresenta uma incidência aumentada em doentes com acromegália em comparação com a população⁵⁷⁻⁵⁹. No entanto, a correlação entre os níveis de GH ou IGF-1 e o volume da tiroide não é consensual^{57,60}, sendo possível que os efeitos parácrinos e autócrinos do IGF-1 tenham maior preponderância no desenvolvimento da doença, dado o aumento da expressão do IGF-1 e do seu recetor no tecido tiroideu alterado⁵⁹.

Deficiência congénita de IGF-1

As condições associadas ao défice da ação do IGF-1 são protetoras da neoplasia. O espectro da deficiência de IGF-1 passa pelo Síndrome de Laron (redução ou mesmo ausência de recetores da GH), deficiência isolada de GH congénita, e insuficiência hipofisária múltipla congénita (MPHD) incluindo défice de GH e do recetor da GHRH (GHRHR)⁶¹. De facto, estes indivíduos têm uma proteção adicional contra o desenvolvimento de cancro^{61,62}, sendo que os casos com mutação do GHRHR e com MPHD congénito não apresentam proteção completa dada a secreção mínima de GH à qual são mais sensíveis⁶¹. Por oposição, os familiares de primeiro grau, sem a doença, desenvolveram cancro de tal maneira que a diferença entre estes e os sujeitos com doença em estudo é estatisticamente significativa⁶¹. Foi observado que os doentes com deficiência de GHR não possuem mortalidade relacionada com cancro, sendo as causas de morte sobretudo doença cardíaca, doenças convulsivas, acidentes, toxicidade alcoólica e cirrose hepática⁶².

Cancro da mama

Os tumores mamários são potenciados pelo aumento dos níveis⁴ e exposição crónica da IGF-1⁶³. Existe uma correlação positiva entre o cancro da mama e um aumento do rácio IGF-1/IGFBP3^{64,65} em mulheres pós-menopausadas^{66–68} com o aumento de expressão de IGF1R^{69,70}. Alguns estudos também correlacionam o aumento do IGFBP3 com o risco de cancro da mama^{67,68}. Em mulheres com doença mamária benigna, causadas por elevados níveis de hormonas esteróides, a IGF-1 é um fator importante para a progressão das lesões para neoplasia⁷¹. Nos doentes em tratamento com terapia hormonal, o IGF-1 tem um efeito nefasto na sobrevida global⁷². Todavia, outros estudos não só encontraram uma relação modesta⁷³ ou então nenhuma relação entre cancro da mama e IGF-1^{74,75}, como também observaram que os níveis séricos aumentados de IGF-1 podiam se traduzir num prognóstico mais favorável^{76,77}. A expressão parácrina é capaz de induzir a hiperplasia da glândula mamaria e desenvolvimento tumoral⁷⁸, apesar de que outros estudos demonstram que o aumento da expressão de IGF-1 possa não ter qualquer correlação com o prognóstico da doença⁷⁹.

A densidade mamográfica, um fator de risco para o cancro da mama, pode ser influenciada quer pelo aumento de IGF-1⁸⁰, quer pela diminuição de IGFBP3⁸¹. De facto, as

alterações dos níveis de IGF-1 e IGFBP3 são passíveis de alterar áreas densas mamográficas e percentagem de área densa em mulheres pós-menopáusicas^{82,83}. Contudo, estes dados não foram observados noutros estudos^{84,85}.

As unidades lobulares do ducto terminal são as estruturas secretoras da mama a partir das quais a maioria dos cancros da mama surgem⁸⁶. A involução destas estruturas decorre normalmente com a idade, e a diminuição da involução constitui um fator de risco para o aparecimento do cancro, que é potenciada pelo aumento do rácio IGF-1/IGFBP3⁸⁷, sobretudo em mulheres na menopausa⁸⁶. Adicionalmente, a densidade mamária, está também associada a uma diminuição desta involução e aumento da biodisponibilidade de IGF-1⁸⁶.

O estradiol e IGF-1 possuem efeitos independentes na repressão de supressores de tumores⁸⁸, mas as interações bidirecionais da via IGF-1 com os recetores de estrogénio alfa (ER α) são importantes na regulação do desenvolvimento mamário e tumoral da mama⁸⁹⁻⁹¹, na medida em que o IGF-1 induz a ativação do recetor de estrogénio através da via MAPK⁹². A IGF-1 está positivamente associado ao cancro ER α (+), apenas em tecido mamário não maligno, positivo para este recetor, sugerindo que o ER α é uma condição necessária para a ação oncogénica do IGF-1⁹³. Para além disso, apesar do recetor de estrogénio acoplado à proteína G (GPER) ter menor preponderância na transmissão de sinal do estrogénio nas células mamárias, a sua expressão na superfície é também induzida pela ativação do IGF1R⁹².

Existe também uma reação cruzada entre os recetores de IGF1 e HER2, resultando na fosforilação do HER2 e sua ativação⁹⁴. O IGF1R é também capaz de sofrer heterotrimerização com os recetores erbB3 e HER2⁹⁵. Estes mecanismos permitem elucidar a resistência à terapêutica com trastuzumab verificada em certos casos^{94,95}.

Os tumores triplo negativos possuem menor resposta à terapêutica dirigida e estão associados a um comportamento mais agressivo e menor sobrevida⁹⁶. A IGF-1 também induz a proliferação das células do cancro da mama triplo negativo e permite a sua sobrevivência⁹⁷. Foi encontrada uma maior incidência de metástases nodais e à distancia neste tipo de tumores, quando estão sobre expressos marcadores como a IGF-1, IGF1R, apresentando menor resposta ao tratamento^{96,98}. Para além disso, a IGF-1 foi o único fator de prognóstico nos casos com tumor triplo negativo, que está associado a um pior prognóstico⁹⁶.

A obesidade está associada ao aumento de outra hormona, a leptina, que aparenta possuir também um efeito promotor do desenvolvimento do cancro da mama^{99,100}. O IGF1R tem o potencial de induzir a fosforilação do recetor de leptina^{99,100}, enquanto que a reação bidirecional entre os dois recetores também já foi identificada⁹⁹.

A IGF-1 consegue modular a metastização das células cancerígenas dependentes de estrogénio, promovendo a resistência do processo de *anoikis*¹⁰¹. Este processo corresponde a um mecanismo de apoptose devido à separação destas células da matriz extracelular, e a sua evasão pode ser mediada pela sinalização de IGF1R, facilitando a metastização das células cancerígenas¹⁰¹.

Os níveis aumentados de IGF-1 correlacionam-se com um aumento de metastização linfonodal, em cancros ER(+)¹⁰². A IGF-1 induz a secreção do VEGF-C e atuam em conjunto na metastização deste cancro ao induzir a linfangiogénese, um processo importante na metastização linfonodal¹⁰².

Cancro da próstata

Os estudos epidemiológicos que correlacionam a ação da IGF-1 com o risco para o aparecimento de cancro da próstata são diversos¹⁰³⁻¹⁰⁷.

O potencial mitogénico e antiapoptótico do IGF-1 está também presente nas células prostáticas epiteliais quer normais, quer alteradas¹⁰⁸. Está associado às fases iniciais da carcinogénese, como potencial promotor, uma vez que está sobre expresso em carcinomas prostáticos menos agressivos e com melhor prognóstico¹⁰⁹. O estroma circundante também parece ter uma influência importante ao criar um microambiente propício, dado que os tumores com score de Gleason elevado apresentam na área circundante, uma maior expressão de IGF-1R, quando comparado com os de score menor^{110,111}. *Zhigang et al* observou que os níveis de IGF-1 foram significativamente superiores nos casos de carcinoma, enquanto que os níveis de IGFBP3 foram estatisticamente não significativos¹⁰⁸. *Severi et al* não observou a associação dos níveis circulantes de IGF-1 e risco de cancro, enquanto que a diminuição de IGFBP3 já se traduz num aumento de risco^{104,112}, indicando uma maior ação do IGF-1 pelo aumento da sua biodisponibilidade. Na população japonesa, não foi encontrada esta associação¹¹³.

Em termos de marcadores de risco, existe uma associação positiva entre o risco de cancro e os níveis séricos de IGFBP-1 em jejum¹² e IGF-1^{12,103}. Quer a diminuição de IGFBP1, quer o aumento de IGF-1 conferem independentemente um risco para o desenvolvimento de cancro da próstata, sobretudo de baixo grau^{103,104,106} e não avançado¹². Os dois parâmetros em conjunto não conferem um risco adicional¹². Existe uma associação mais forte entre o IGF-1 e

carcinoma prostático em homens com história familiar de neoplasia prostática, apesar de não haver nenhuma explicação para este facto¹⁰⁴.

Foi estudado o potencial do IGF-1 sérico como marcador de carcinoma, em que para um intervalo de PSA total entre os 4.0-10ng/mL, ou seja valores intermédios, o rácio IGF-1/PSA livre tem uma elevada sensibilidade de 80%, apesar de possuir uma elevada taxa de falsos positivos de cerca de 50%, indicando um potencial na deteção de carcinoma prostático¹⁰⁸.

A IGF-1 está envolvida também na regulação de metaloproteases específicas na progressão do carcinoma prostático e sua metastização^{114,115}. A resistência à terapêutica endócrina está associada ao aparecimento de recetores de androgénio alterados cuja sinalização para a proliferação prostática é mediada pela via de ativação do IGF1R¹¹⁶, pelo que o bloqueio do IGF1R traz uma nova perspetiva na terapêutica deste tipo de carcinoma.

Cancro do cólon e reto

O consumo elevado de sacarose provoca um aumento de adenomas do intestino delgado e do cólon, devido ao aumento do índice proliferativo epitelial e diminuição da apoptose destas células⁴⁴. Este aumento da zona proliferativa da mucosa está associado ao aumento dos níveis de IGF-1 e maior expressão hepática de mRNA de IGF-1, apesar dos níveis séricos superiores da hormona não serem estatisticamente significativos⁴⁴.

Os níveis séricos de IGF-1 encontram-se significativamente mais elevados em doentes com pólipos adenomatosos ou adenocarcinoma no cólon e reto, que nos grupos controlo^{117,118}. Estes pólipos e adenocarcinoma apresentam uma maior expressão de IGF1R¹¹⁷. A sobre expressão do IGF1R está implicada num aumento de tamanho do tumor, apesar de não ser estabelecida a correlação com o grau do tumor ou metastização¹¹⁹. Esta relação estende-se também ao aparecimento de adenomas avançados, o que indica que a importância da IGF-1 não é apenas para no aparecimento de adenomas, como também na sua progressão^{120,121}. Um aspeto interessante encontrado é o de que, apesar de haver maior risco de adenomas com o aumento de IGF-1, o risco de recorrência de adenomas neste grupo é menor^{120,122,123}. As razões para estes dados não são bem conhecidas, mas não é descartada a hipótese de um duplo efeito do IGF-1 no cólon ou apenas um melhor estado de saúde nas pessoas com níveis de IGF-1

elevados¹²². Todavia, numa meta-análise observou-se que os níveis circulantes de IGF-1 e IGFBP3 não se associam ao risco de adenomas do colon e reto¹²⁰.

Os focos de criptas aberrantes são conjuntos de glândulas anormais na mucosa do cólon e reto, precursores dos pólipos, e podem ser classificados por displásicos e não-displásicos, diferenciados através da colonoscopia¹²⁴. Apesar de ainda não estar bem estabelecido, estas lesões displásicas são consideradas como fator de risco para o aparecimento deste cancro, e são promovidas pelo aumento da ação do IGF-1, não só pelos seu níveis circulantes¹²⁴, como também pelo aumento da sua biodisponibilidade através da diminuição da IGFBP3¹²⁵.

Os resultados na associação de IGF-1 com cancro colo-retal são díspares. Enquanto que alguns estudos encontram essa associação positiva^{65,126}, outros não observaram essa correlação¹²⁷⁻¹²⁹. O aspeto interessante nesta diferença é que apenas os estudos na população asiática é que não encontram a associação¹²⁷⁻¹²⁹, enquanto na população ocidental o IGF-1 já apresenta resultados significativos no risco do cancro colo-retal¹²⁶. Até a associação inversa já foi observada, onde a doença em estadios avançados se relaciona com a diminuição de IGF-1, contudo isto pode ser devido ao estado caquexia e subnutrição que está presente nestes estadios¹³⁰.

O aumento de IGF-1 não só é encontrado em doentes com cancro colo-rectal, como também está associado uma diminuição de IGFBP3, e como consequência do aumento do rácio IGF-1/IGFBP3^{11,131}. Contudo, não é possível estabelecer uma correlação entre níveis de IGF-1 e IGFBP3 e a evolução e estadiamento da doença¹¹.

O IGF-1 associa-se também à metastização linfonodal neste tipo de cancro, induzindo a linfangiogénese e está associado a um pior prognóstico¹³². O VEGF e VEGF-C, importantes na promoção da metastização linfática no cancro colorectal, são induzidos através da ativação aumentada do IGF1R, *in vitro*¹³³.

O eixo IGF-1 como alvo terapêutico

Dada a relevância que a IGF-1 tem vindo a apresentar no contexto da doença neoplásica, têm sido desenvolvidos fármacos que inibem a função da IGF-1, sobretudo que evitem a ativação do IGF-1R, que têm apresentado bons resultados pré-clínicos^{134,135}.

Diferentes tipos de moléculas foram desenvolvidas, e inibem diferentes componentes do eixo IGF-1, dividindo-se em três classes principais: anticorpos monoclonais (mAbs) anti-IGF1R; mAbs anti-IGF1 e 2; e inibidores do domínio tirosina cinase (TKIs) do IGF-1R¹³⁶.

Apenas das moléculas anti-IGF1R e TKIs apresentam melhores resultados clínicos, contudo apenas são eficazes num pequeno número de casos, e mesmo em tumores refratários à terapêutica standard¹³⁶. Os ensaios clínicos para os diferentes agentes encontram-se em várias fases, desde a fase 1 até à fase 3^{136,137}.

Os resultados, de uma maneira geral, não demonstram grandes benefícios clínicos em comparação com a terapêutica padrão^{136,137}. Existem várias explicações para esta performance em humanos abaixo do esperado. Em primeiro lugar, pode existir a presença de recetores quer IR-A¹³⁷, quer híbridos IGF1R/IR-A, que não são alvo das moléculas estudadas, e constituem um fator importante de resistência^{9,138}. Do mesmo modo, a reação cruzada com os diferentes tipos de recetores como HER2, EGFR, ER não só pode constituir um mecanismo de resistência para a terapêutica dirigida para estes alvos, como também para moléculas que bloqueiam o eixo IGF-1¹³⁷. Ainda, a maioria dos estudos são abertos, pelo que aceitam qualquer indivíduo sem ter em conta biomarcadores como a expressão tumoral de IGF-1R, ou níveis séricos totais e livres de IGF-1 e IGFBP3, que poderiam indicar uma maior suscetibilidade para esta terapêutica¹³⁶.

Importa salientar que a maioria dos estudos foram em regime de monoterapia, sendo que a combinação com estratégia parece apresentar melhores resultados. A combinação com a quimioterapia, terapêutica anti-estrogénica, inibidores da HER2, de EGFR, de mTOR e MEK mostram de uma maneira geral melhores resultados do que sem os inibidores do eixo IGF-1¹³⁹. Isto pode indicar que o bloqueio deste eixo pode trazer benefícios para os doentes devidamente selecionados tendo em conta os seus biomarcadores^{136,137}.

Conclusão

Os hábitos alimentares saudáveis e atividade física são considerados, desde há vários anos, como protetores não só das doenças cardiovasculares, como também do aparecimento de neoplasia. Diversos mecanismos estão envolvidos neste processo, e a mais recente descoberta da relação da IGF-1 com a alimentação e com a carcinogénese, traz novos paradigmas ao processo da formação neoplásica, já de si complexo, mas também permite criar novas armas terapêuticas.

A alimentação rica em hidratos de carbono simples, a sobrenutrição e a resistência à insulina, situações cada vez mais comuns nos países desenvolvidos, podem aumentar a ação da IGF-1. A obesidade, apesar de estar associada à diminuição dos níveis de IGF-1, está implicada no aumento de ação da IGF-1 devido ao aumento da sua fração livre, biologicamente ativa. Adicionalmente, o elevado consumo proteico, pode estar relacionado com o aparecimento de cancro através da indução da secreção hepática de IGF-1, pelo que é recomendado não exceder os valores preconizados da OMS de 0,83gr/ kg/ dia. A redução calórica, quer crónica, quer aguda através do jejum, tem vindo a ganhar destaque e são medidas novas e singulares a adotar na prevenção do aparecimento de cancro. Estudos adicionais para estabelecer protocolos de seguros e eficazes são necessários, verificando também o impacto a longo prazo na saúde, e confirmar a sua influência na oncogénese.

É também consensual que associação entre a ação da IGF-1 e do risco para o aparecimento de neoplasia é positiva. Por outro lado, não existe consenso no método para avaliar a ação da IGF-1. A maior parte dos estudos apenas avalia os níveis circulantes totais de IGF-1, não tendo sido efetuado o doseamento da fração livre (não ligada às IGFBPs), que como sabemos é a única que possui atividade biológica. Numa tentativa para contrariar esse facto, é estudado o rácio molar entre o IGF-1/IGFBP3 para avaliar a atividade biológica, uma vez que um rácio elevado indica um aumento da biodisponibilidade do IGF-1. A razão para tal é que o IGFBP3 é a proteína de transporte mais abundante, pelo que permite uma avaliação global. Porém, é uma proteína que varia pouco com os aspetos extrínsecos como a alimentação. Importa salientar que são poucos os estudos que têm em conta as outras IGFBPs, nomeadamente a IGFBP1 cujos níveis são influenciados aguda e diretamente pela insulina, sendo que os efeitos a curto-prazo do IGF-1 não são tidos em conta. O rácio IGF-1/IGFBP1 também não foi alvo de estudo. Existe, de facto, uma escassez do estudo dos efeitos das outras IGFBPs. Um modo para evitar conclusões díspares entre os estudos e permitir observações

coerentes e reprodutíveis seria não só a análise dos níveis totais de IGF-1, mas também os níveis de IGF-1 livres, quer diretamente, quer indiretamente através da análise de todas as IGFBPs e seus raios com a IGF-1. Um outro método é a avaliação da ativação da via IGF1R, por exemplo através da imunohistoquímica, que permite a observação direta, apesar de não ter em conta os processos dinâmicos da secreção e disponibilidade de IGF-1.

A maioria dos estudos apenas analisa os níveis de IGF-1 de uma amostra por doente, o que significa que podem não ser os mais fidedignos, pois pode existir alguma variabilidade e dinâmica com os níveis de IGF-1 e IGFBPs ao longo do tempo, que ser importante na progressão da doença neoplásica.

Seguidamente, são poucos os estudos que têm em conta os aspetos parácrinos e autócrinos da secreção de IGF-1, pelo que a sua importância possa estar a ser desvalorizada. Existe evidência que o potencial destes mecanismos locais são importantes no desenvolvimento do cancro, apesar de não se verificar em todos os tumores, pelo que um estudo mais aprofundado nesta área é recomendado.

Dada a sua correlação com o desenvolvimento de cancro, o eixo IGF-1 apresenta um elevado potencial como alvo para a terapêutica dirigida. Como tal foram efetuados vários estudos e ensaios clínicos com moléculas que inibem diferentes alvos da via. Contudo, os resultados não têm sido prometedores, a não ser para uma pequena amostra de doentes. Nos outros casos, as observações têm apontado para a falta de eficácia. Existem diversas razões que podem explicar este dado. Por um lado, a seleção dos doentes não tem em conta os biomarcadores como níveis séricos de IGF-1, IGFBPs, pelo que se presume que os doentes que apresentem níveis séricos superiores, ou marcadores de ativação da via, apresentem melhor resposta à terapêutica. Seguidamente, o eixo IGF-1 não é a única via alterada na carcinogénese, já que é um processo sequencial de erros e alterações sustentáveis, pelo que mesmo que exista inibição de um processo, os alternativos podem permitir a sobrevivência das células neoplásicas. Este último ponto, pode ser a explicação para o facto da monoterapia dirigida não trazer benefícios em relação à terapêutica standard; e que a combinação de ambas consegue produzir respostas em termos de sobrevida, diminuição do tumor, pelo que o eixo IGF-1 ainda é um alvo atrativo no tratamento do cancro.

A ativação da via IGF-1, quer seja pelo aumento dos níveis séricos, quer pelo aumento da sua biodisponibilidade traz uma nova perspetiva que permite relacionar o estado nutricional e estilos de vida com o cancro. É importante que o clínico reconheça estes mecanismos envolvidos na oncogénese, não só para alertar os doentes desta evidência, mas que esteja sensibilizado no reconhecimento dos fatores de risco, de modo a estar mais atento a sinais e

sintomas clínicos sugestivos de doença maligna, permitindo assim estabelecer o diagnóstico precoce.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Mário Mascarenhas por ter autorizado a realização do trabalho.

Ao Dr Eduardo Barreiros, pela orientação e disponibilidade sempre que necessitei.

Aos meus, pelo apoio e incentivo nas minhas escolhas e decisões.

Referências bibliográficas

1. Guyton AC, Hall JE. Hormônios Hipofisários e Seu Controle pelo Hipotálamo. In: *Tratado de Fisiologia Médica.* ; 2006:918-927.
2. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol.* 2001;54(5):311-316.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on C.
4. Rogozina OP, Bonorden MJL, Grande JP, Cleary MP. Serum insulin-like growth factor-I and mammary tumor development in Ad libitum-fed, chronic calorie-restricted, and intermittent calorie-restricted MMTV-TGF- α mice. *Cancer Prev Res.* 2009;2(8):712-719.
5. Rozario KS, Lloyd C, Ryan F. Gh and Igf-1 Physiology in Childhood. [Updated 2015 Nov 20]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm>.
6. Parekh N, Roberts CB, Vadiveloo M, Puvananayagam T, Albu JB, Lu-Yao GL. Lifestyle, Anthropometric, and Obesity-Related Physiologic Determinants of Insulin-like Growth Factor-1 in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Ann Epidemiol.* 2010;20(3):182-193.
7. Lau MT, Leung PCK. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway mediates insulin-like growth factor 1-induced E-cadherin down-regulation and cell proliferation in ovarian cancer cells. *Cancer Lett.* 2012;326(2):191-198.
8. Suganthi M, Sangeetha G, Benson CS, et al. In vitro mechanisms involved in the regulation of cell survival by lithium chloride and IGF-1 in human hormone-dependent breast cancer cells (MCF-7). *Toxicol Lett.* 2012;214(2):182-191.
9. Weroha SJ, Haluska P. IGF System in Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(2):335-350.
10. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: Novel targeted therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
11. Jiang B, Zhang X, Du LL, et al. Possible roles of insulin, IGF-1 and IGFBPs in initiation

- and progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1608-1613.
12. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM, et al. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-1 and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(10):2418-2426. doi:10.1002/ijc.29295.
 13. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, et al. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab*. 2015;22(1):86-99. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.012.
 14. Fontana, L., Klein, S., & Holloszy JO. Long term protein, low calorie diet and endurance exercise modulate factors associated with cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1456-1462.
 15. Harvey AE, Lashinger LM, Otto G, Nunez NP, Hursting SD. Decreased systemic IGF-1 in response to calorie restriction modulates murine tumor cell growth, nuclear factor- κ B activation, and inflammation-related gene expression. *Mol Carcinog*. 2013;52(12):997-1006.
 16. Galet C, Gray A, Said JW, et al. Effects of calorie restriction and IGF-1 receptor blockade on the progression of 22Rv1 prostate cancer xenografts. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13782-13795.
 17. Bonorden MJL, Rogozina OP, Kluczny CM, et al. Intermittent calorie restriction delays prostate tumor detection and increases survival time in TRAMP mice. *Nutr Cancer*. 2009;61(February 2015):265-275.
 18. Varady K a, Roohk DJ, Hellerstein MK. Dose effects of modified alternate-day fasting regimens on in vivo cell proliferation and plasma insulin-like growth factor-1 in mice. *J Appl Physiol*. 2007;103:547-551.
 19. Nogueira LM, Lavigne J a, Chandramouli GVR, Lui H, Barrett JC, Hursting SD. Dose-dependent effects of calorie restriction on gene expression, metabolism, and tumor progression are partially mediated by insulin-like growth factor-1. *Cancer Med*. 2012;1(2):275-288.
 20. Iwasaki M, Le Marchand L, Frank AA, et al. Comparison of plasma levels of obesity-related biomarkers among Japanese populations in Tokyo, Japan, São Paulo, Brazil, and Hawaii, USA. 2016;25(1):41-49.
 21. Powolny AA, Wang S, Carlton PS, Hoot DR, Clinton SK. Interrelationships between dietary restriction, the IGF-I axis, and expression of vascular endothelial growth factor by prostate adenocarcinoma in rats. *Mol Carcinog*. 2008;47(6):458-465.
 22. Fontana L, Villareal DT, Das SK, et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: A

- randomized clinical trial. *Aging Cell*. 2015;(August 2015):22-27.
23. Norat T, Dossus L, Rinaldi S, et al. Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(1):91-98.
 24. Wang Q, Liu L, Li H, et al. Genetic and dietary determinants of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein (BP)-3 levels among Chinese women. *PLoS One*. 2014;9(10):e108934.
 25. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy O. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2009;7(5):681-687.
 26. McGreevy KM, Hoel BD, Lipsitz SR, Hoel DG. Impact of nutrients on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and their ratio in African American and white males. *Public Health Nutr*. 2007;10(1):97-105.
 27. Thomas J a, Antonelli J a, Lloyd JC, et al. Effect of intermittent fasting on prostate cancer tumor growth in a mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(4):350-355.
 28. Bradbury KE, Balkwill A, Tipper SJ, et al. The association of plasma IGF-I with dietary, lifestyle, anthropometric, and early life factors in postmenopausal women. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(2):90-95.
 29. Young NJ, Metcalfe C, Gunnell D, et al. A cross-sectional analysis of the association between diet and insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in men in the United Kingdom. *Cancer Causes Control*. 2012;23(6):907-917.
 30. Crowe FL, Key TJ, Allen NE, et al. The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1333-1340.
 31. Fontana L, Adelaie RM, Rastelli AL, et al. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft models. *Oncotarget*. 2013;4(12):2451-2461.
 32. Maruyama K, Iso H, Ito Y, Watanabe Y. Associations of Food and Nutrient Intakes with Serum IGF-I, β 1 , Total SOD Activity and sFas Levels among Middle-aged Japanese : the JACC Study. 2009;10:7-22.
 33. Dewell A, Weidner G, Sumner MD, et al. Relationship of dietary protein and soy isoflavones to serum IGF-1 and IGF binding proteins in the Prostate Cancer Lifestyle Trial. *Nutr Cancer*. 2007;58(1):35-42.

34. WHO/FAO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;(935):1-265, back cover.
35. FAO Statistic Division. Food Balance Sheets. <http://faostat3.fao.org/download/FB/FBS/E>. Published 2011.
36. Ine. Balana Alimentar Portuguesa - 2008-2012. *Inst Nac Estatística.* 2014:1-25.
37. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012.
38. Ahmed RL, Thomas W, Schmitz KH. Interactions between insulin, body fat, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):593-597.
39. Wakai K, Suzuki K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y. Time Spent Walking or Exercising and Blood Levels of Insulin- Like Growth Factor-I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3 (IGFBP-3): A Large-Scale Cross-Sectional Study in the Japan Collaborative Cohort Study. 2009;10:23-27.
40. Nishida Y, Matsubara T, Tobina T, et al. Effect of low-intensity aerobic exercise on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding proteins in healthy men. *Int J Endocrinol.* 2010;2010.
41. Gram IT, Norat T, Rinaldi S, et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio and serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in European women. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(11):1623-1631.
42. Key TJ. Nutrition, Hormones and Prostate Cancer Risk: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. 2014:39-46.
43. Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, et al. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. *Nutr Cancer.* 2009;61(4):484-491.
44. Wang B, Bobe G, Lapres JJ, Bourquin LD. High sucrose diets promote intestinal epithelial cell proliferation and tumorigenesis in APC(Min) mice by increasing insulin and IGF-I levels. *Nutr Cancer.* 2009;61(1):81-93.
45. Weinstein D, Simon Me, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;(25):41-49.
46. van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, Deeg DJH, Lips P, Drent ML. The Association of Serum Insulin-Like Growth Factor-I with Mortality, Cardiovascular Disease, and Cancer in the Elderly: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol*

- Metab.* 2010;95(10):4616-4624.
47. Burgers AMG, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: Circulating Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2912-2920.
 48. Svensson J, Carlzon D, Petzold M, et al. Both low and high serum IGF-I levels associate with cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4623-4630.
 49. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, et al. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary.* 2015;18(3):343-351.
 50. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(22):3484-3489.
 51. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: A colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3854-3860.
 52. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-Year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(1):21-28.
 53. Larijani B, Aliannejad R, Khaleghnejad-Tabari N, et al. The prevalence of polyp in colon of patients with acromegaly. *Arch Iran Med.* 2007;10(2):236-238.
 54. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, et al. Colonic neoplasia in acromegaly: Increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary.* 2012;15(2):166-173.
 55. Ronchi CL, Coletti F, Fesce E, et al. Detection of small bowel tumors by videocapsule endoscopy in patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(6):495-500.
 56. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary.* 2014;18(4):568-574.
 57. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One.* 2014;9(8).
 58. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly - Meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2014;9(2).

59. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine*. 2014;45(1):114-121.
60. Uchoa HB de MP, Lima GAB, Correa LL, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(9):685-690.
61. Steurman R, Shevah O, Laron Z. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):485-489.
62. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. Growth Hormone Receptor Deficiency is Associated With a Major Reduction in Pro-aging Signalling, Cancer and Diabetes in Humans. *Sci Transl Med*. 2011;3(70):1566-1576.
63. ter Braak B, Siezen C, Speksnijder EN, et al. Mammary gland tumor promotion by chronic administration of IGF1 and the insulin analogue AspB10 in the p53R270H/+WAPCre mouse model. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):14.
64. Lee S-C, Tsai S-M, Hou M-F, et al. Increased Igf-I/Igfbp-3 Ratios in Postmenopausal Taiwanese with Breast Cancer, Irrespective of Er and Pr Statuses and Her2 Expression in a Case-Control Study. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(1):58-64.
65. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):48-60.
66. Baglietto L, English DR, Hopper JL, Morris HA, Tilley WD, Giles GG. Circulating Insulin-Like Growth Factor-I and Binding Protein-3 and the Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(4):763-768.
67. Rinaldi S, Peeters PHM, Berrino F, et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):593-605.
68. Kahán Z, Gardi J, Nyári T, et al. Elevated levels of circulating insulin-like growth factor-I, IGF-binding globulin-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: A case-control study. *Int J Oncol*. 2006;29(1):193-200.
69. Zhao S, Chen S-S, Gu Y, Jiang E-Z, Yu Z-H. Expression and Clinical Significance of Sushi Domain-Containing Protein 3 (SUSD3) and Insulin-like Growth Factor-I Receptor (IGF-IR) in Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(18):8633-8636.
70. Chang W-W, Lin R-J, Yu J, et al. The expression and significance of insulin-like growth factor-1 receptor and its pathway on breast cancer stem/progenitors. *Breast Cancer Res*. 2013;15(3):R39.

71. Lagiou P, Samoli E, Lagiou A, et al. A comparison of hormonal profiles between breast cancer and benign breast disease: A case-control study. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2527-2533.
72. Hartog H, Boezen HM, de Jong MM, Schaapveld M, Wesseling J, van der Graaf WT a. Prognostic value of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 blood levels in breast cancer. *Breast.* 2013;22(6):1155-1160.
73. Vatten LJ, Holly JM, Gunnell D, Tretli S. Nested Case-Control Study of the Association of Circulating Levels of Serum Insulin-like Growth Factor I and Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 with Breast Cancer in Young Women in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(8):2097-2100.
74. Sakauchi F, Nojima M, Mori M, et al. Insulin-like Growth Factors I and II , Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 and Risk of Breast Cancer in the JACC Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10:51-56.
75. Schernhammer ES, Holly JM, Hunter DJ, Pollak MN, Hankinson SE. Insulin-like growth factor-I, its binding proteins (IGFBP-1 and IGFBP-3), and growth hormone and breast cancer risk in The Nurses Health Study II. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(2):583-592.
76. Tas F, Karabulut S, Bilgin E, Tastekin D, Duranyildiz D. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with breast cancer. *Tumor Biol.* 2014;35(9):9303-9309.
77. Chong KYM, Subramanian A, Mokbel K, Sharma AK. The prognostic significance of the insulin-like growth factor-1 ligand and receptor expression in breast cancer tissue. *J Surg Oncol.* 2011;104(3):228-235.
78. de Ostrovich KK, Lambertz I, Colby JKL, et al. Paracrine overexpression of insulin-like growth factor-1 enhances mammary tumorigenesis in vivo. *Am J Pathol.* 2008;173(3):824-834.
79. Sheen-Chen S-M, Chou F-F, Hsu W, Huang C-C, Eng H-L, Tang R-P. Lack of prognostic value of insulin-like growth factor-1 in patients with breast cancer: analysis with tissue microarray. *Anticancer Res.* 2007;27(5B):3541-3544.
80. Izzo L, Meggiorini ML, Nofroni I, et al. Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), IGF-Binding Protein-3 (IGFBP-3) and Mammographic Features. *G Chir.* 2012;33(5):153-162.
81. Johansson H, Gandini S, Bonanni B, et al. Relationships between circulating hormone levels, mammographic percent density and breast cancer risk factors in postmenopausal

- women. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108(1):57-67.
82. Woolcott CG, Courneya KS, Boyd NF, et al. Longitudinal Changes in IGF-I and IGFBP-3, and Mammographic Density Among Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):2116-2120.
 83. Bremnes Y, Ursin G, Bjurstam N, Rinaldi S, Kaaks R, Gram IT. Insulin-Like Growth Factor and Mammographic Density in Postmenopausal Norwegian Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(1):57-62.
 84. Rice MS, Tworoger SS, Rosner BA, Pollak MN, Hankinson SE, Tamimi RM. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, growth hormone, and mammographic density in the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(3):805-812.
 85. Maskarinec G, Takata Y, Chen Z, et al. IGF-I and mammographic density in four geographic locations: A pooled analysis. *Int J Cancer.* 2007;121(8):1786-1792.
 86. Horne H, Sherman M PRFJ. Circulating insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and terminal duct lobular unit involution of the breast: a cross-sectional study of women with benign breast disease. *Breast Cancer Res.* 2016:1-12.
 87. Rice MS, Tamimi RM, Connolly JL, et al. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3 and lobule type in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2012;14:R44.
 88. Casa AJ, Potter A, Malik S, et al. Estrogen and Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) Independently Down-regulate Critical Repressors of Breast Cancer Growth. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):61-73.
 89. Li Z, Zhu Q, Chen H, et al. Binding of anterior gradient 2 and estrogen receptor- α : Dual critical roles in enhancing fulvestrant resistance and IGF-1-induced tumorigenesis of breast cancer. *Cancer Lett.* 2016:1-12.
 90. Yu Z, Gao W, Jiang E, et al. Interaction between IGF-IR and ER Induced by E2 and IGF-I. *PLoS One.* 2013;8(5):1-7.
 91. Bradley LM, Gierthy JF, Pentecost BT. Role of the Insulin-Like Growth Factor System on an Estrogen-Dependent Cancer Phenotype in the MCF-7 Human Breast Cancer Cell Line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;109(1-2):185-196.
 92. De Marco P, Bartella V, Vivacqua A, et al. Insulin-like growth factor-I regulates GPER expression and function in cancer cells. *Oncogene.* 2012;32(6):678-688.
 93. Samoli E, Lagiou A, Zourna P, et al. Expression of estrogen receptors in non-malignant mammary tissue modifies the association between insulin-like growth factor 1 and

- breast cancer risk. *Ann Oncol.* 2014;26(4):793.
94. Sanabria-Figueroa E, Donnelly SM, Foy KC, et al. Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Signaling Increases the Invasive Potential of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer Cells via Src-Focal Adhesion Kinase and Forkhead Box Protein M1. *Mol Pharmacol.* 2014;87(2):150-161.
 95. Huang X, Gao L, Wang S, et al. Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-I receptor in breast cancer cells resistant to herceptin. *Cancer Res.* 2010;70(3):1204-1214.
 96. Bahnassy A, Mohanad M, Ismail MF, Shaarawy S, El-Bastawisy A, Zekri A-RN. Molecular biomarkers for prediction of response to treatment and survival in triple negative breast cancer patients from Egypt. *Exp Mol Pathol.* 2015;99:303-311.
 97. Davison Z, de Blacqui re GE, Westley BR, May FEB. Insulin-like growth factor-dependent proliferation and survival of triple-negative breast cancer cells: implications for therapy. *Neoplasia.* 2011;13(6):504-515.
 98. Bahhnassy A, Mohanad M, Shaarawy S, et al. Transforming growth factor-B, insulin-like growth factor I/insulin-like growth factor i receptor and vascular endothelial growth factor-A: Prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *Mol Med Rep.* 2015;12(1):851-864.
 99. Saxena NK, Taliaferro-Smith L, Knight BB, et al. Bidirectional Crosstalk between Leptin and Insulin-like Growth Factor-I Signaling Promotes Invasion and Migration of Breast Cancer Cells via Transactivation of Epidemeral Growth Factor Receptor. *Cancer Res.* 2008;68(23):9712-9722.
 100. Ozbay T, Nahta R. A Novel Unidirectional Cross talk from the Insulin-Like Growth Factor- I Receptor to Leptin Receptor in Human Breast CAncer Cells. *Mol cancer Res.* 2008;6(6):1052-1058.
 101. Luey BC, May FEB. Insulin-like growth factors are essential to prevent anoikis in oestrogen-responsive breast cancer cells: importance of the type I IGF receptor and PI3-kinase/Akt pathway. *Mol Cancer.* 2016;15(1):8.
 102. Morgillo F, De Vita F, Antoniol G, et al. Serum insulin-like growth factor 1 correlates with the risk of nodal metastasis in endocrine-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2013;20(4):e283-e288.
 103. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1531-1541.

104. Nimptsch K, Platz EA, Pollak MN, et al. Plasma insulin-like growth factor 1 is positively associated with low-grade prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study 1993-2004. *Int J Cancer*. 2011;128(3):660-667.
105. Taajtakova K, Pidanicova A, Valansky L, et al. Serum level of IGFBP3 and IGF1/IGFBP3 molar ratio in addition to PSA and single nucleotide polymorphism in PSA and CYP17 gene may contribute to early diagnostics of prostate cancer. *Neoplasma*. 2010;57(2):118-122.
106. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: Analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):461-471.
107. Rowlands M, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JMP, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor (IGF) peptides and prostate cancer risk : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2416-2429.
108. Zhigang Z, Jiemin L, Su L, Wenlu S. Serum Insulin-Like Growth Factor I/Free Prostate Specific Antigen (IGF-I/fPSA) Ratio Enhances Prostate Cancer Detection in Men With Total PSA 4.0–10.0 ng/ml. *J Surg Oncol*. 2007;96(3):54-61.
109. Soultzis N, Karyotis I, Delakas D, Spandidos DA. Expression analysis of peptide growth factors VEGF, FGF2, TGFB1, EGF and IGF1 in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Oncol*. 2006;29(2):305-314.
110. Ryan CJ, Haqq CM, Simko J, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in local and metastatic prostate cancer. *Urol Oncol*. 2007;25(2):134-140.
111. da Silva Junior MM, Matheus WE, Garcia PV, et al. Characterization of reactive stroma in prostate cancer: Involvement of growth factors, metalloproteinase matrix, sexual hormones receptors and prostatic stem cells. *Int Braz J Urol*. 2015;41(5):849-858.
112. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, et al. Circulating Insulin-Like Growth Factor-I and Binding Protein-3 and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1137-1141.
113. Mikami K, Ozasa K, Nakao M, et al. Prostate cancer risk in relation to insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3: A nested case-control study in large scale cohort study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10 Suppl:57-61.
114. Sroka IC, McDaniel K, Nagle RB, Bowden GT. Differential localization of MT1-MMP in human prostate cancer tissue: role of IGF-1R in MT1-MMP expression. *Prostate*. 2008;68(5):463-476.
115. Saikali Z, Setya H, Singh G, Persad S. Role of IGF-1/IGF-1R in regulation of invasion

- in DU145 prostate cancer cells. *Cancer Cell Int.* 2008;8:10.
116. Zengerling F, Azoitei A, Herweg A, Jentzmik F, Cronauer M V. Inhibition of IGF-1R diminishes transcriptional activity of the androgen receptor and its constitutively active, C-terminally truncated counterparts Q640X and AR-V7. *World J Urol.* 2015.
 117. Zhang R, Xu G-L, Li Y, et al. The role of insulin-like growth factor 1 and its receptor in the formation and development of colorectal carcinoma. *J Int Med Res.* 2013;41(4):1228-1235.
 118. Soubry A, Il'yasova D, Sedjo R, et al. Increase in circulating levels of IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio over a decade is associated with colorectal adenomatous polyps. *Int J Cancer.* 2012;131(2):512-517.
 119. Shiratsuchi I, Akagi Y, Kawahara A, et al. Expression of IGF-1 and IGF-1R and their relation to clinicopathological factors in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2011;31(7):2541-2545.
 120. Yoon YS, Keum N, Zhang X, Cho E, Giovannucci EL. Circulating levels of IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio and colorectal adenomas: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(6):1026-1035.
 121. Gao Y, Katki H, Graubard B, et al. Serum IGF1, IGF2 and IGFBP3 and risk of advanced colorectal adenoma. *Int J Cancer.* 2012;131(2).
 122. Jacobs ET, Martinez ME, Alberts DS, et al. Plasma insulin-like growth factor I is inversely associated with colorectal adenoma recurrence: A novel hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(2):300-305.
 123. Flood A, Mai V, Pfeiffer R, et al. Serum concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(6):1493-1498.
 124. Takahashi H, Takayama T, Hosono K, et al. Correlation of the plasma level of insulin-like growth factor-1 with the number of aberrant crypt foci in male individuals. *Mol Med Rep.* 2009:339-343.
 125. Swede H, Rohan TE, Yu H, et al. Number of aberrant crypt foci associated with adiposity and IGF1 bioavailability. *Cancer Causes Control.* 2009;20(5):653-661.
 126. Tripkovic I, Tripkovic A, Strnad M, Capkun V, Zekan L. Role of Insulin-Like Growth Factor-1 in Colon Cancerogenesis: A Case-Control Study. *Arch Med Res.* 2007;38(5):519-525.
 127. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF binding protein-3, and risk of colorectal cancer: a nested case-control study in the Japan

- Collaborative Cohort study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10 Suppl:45-49.
128. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Plasma C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: The Japan public health center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2007;120(9):2007-2012.
 129. Max JB, Limburg PJ, Ogunseitan A, et al. IGF-1, IGFBP3, and IGF-1:IGFBP3 Ratio: No Association with Incident Colorectal Cancer in the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(7):1832-1834.
 130. Pankaj J, Kumari JR, Kim W, Lee S-A. Insulin-like Growth Factor-1, IGF-binding Protein-3, C-peptide and Colorectal Cancer: a Case-control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3735-3740.
 131. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Nikolaev AA, et al. Insulin-like growth factors (IGF), IGF-binding proteins (IGFBP), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of patients with colorectal cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2014;156(5):684-688.
 132. Li Z-J, Ying X-J, Chen H-L, et al. Insulin-like growth factor-1 induces lymphangiogenesis and facilitates lymphatic metastasis in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7788-7794.
 133. Zhang C, Hao L, Wang L, et al. Elevated IGFIR expression regulating VEGF and VEGF-C predicts lymph node metastasis in human colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2010;10:184.
 134. Mulvihill MJ, Cooke A, Rosenfeld-Franklin M, et al. Discovery of OSI-906: a selective and orally efficacious dual inhibitor of the IGF-1 receptor and insulin receptor. *Future Med Chem*. 2009;1(6):1153-1171.
 135. Buck E, Mulvihill M. Small molecule inhibitors of the IGF-1R/IR axis for the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(5):605-621.
 136. Chen HX, Sharon E. IGF-1R as an anti-cancer target- trials and tribulations. *Chin J Cancer*. 2013;32(5):242-252.
 137. King ER, Wong K-K. Insulin-like growth factor: current concepts and new developments in cancer therapy. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2012;7(1):14-30.
 138. Weroha SJ, Haluska P. IGF-1 Receptor Inhibitors in Clinical Trials- Early Lessons. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008;13(4):471-483.
 139. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, De Graffenried LA, Hursting SD. The role of the insulin/IGF system in cancer: Lessons learned from clinical trials and the energy

balance-cancer link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(MAY):1-16.